Über die N-Methylolverbindungen der Amide der Guajacol-, Thymol-, Eugenol- und Isoeugenolessigsäure

und

Beiträge zur Kenntnis des Eugenols.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät
(II. Sektion)

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im März 1907 von

Ludwig Conrad
aus Landau i. Pfalz.

München, September 1907.
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse Nr. 1.

Über die N-Methylolverbindungen der Amide der Guajacol-, Thymol-, Eugenol- und Isoeugenolessigsäure

und

Beiträge zur Kenntnis des Eugenols.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

(II. Sektion)

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im März 1907 von

Ludwig Conrad

aus Landau i. Pfalz.

ACAD. LUDWIGSAT. BIBL.

München, September 1907.

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse Nr. 1.

Meiner lieben Mutter!

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

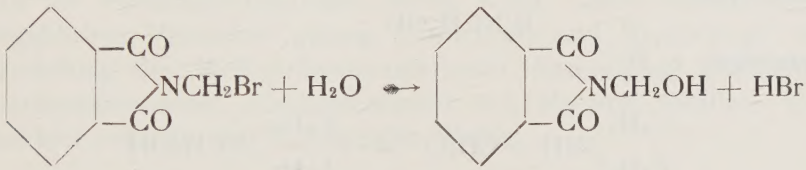
Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern: Herrn Professor Dr. A. Einhorn, auf dessen Veranlassung und unter dessen liebenswürdiger Leitung diese Arbeit entstand, sowie Herrn Geheimrat Professor Dr. A. Ritter von Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

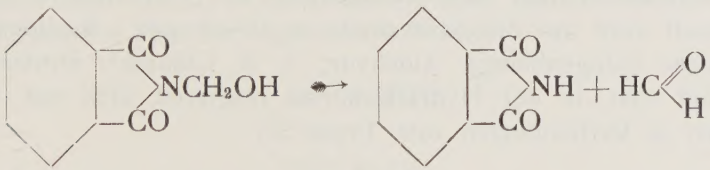
https://archive.org/details/IA41552325_0191

Theoretischer Teil.

Gelegentlich einer Arbeit über die Bromierung alkylierter Phtalimide gelangte Sachs, als er Brommethylphtalimid mit Wasser kochte, zum Oxymethylphtalimid,[1])



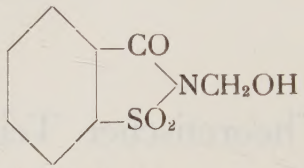
einer Verbindung, die zwar schon beim schwachen Erhitzen im Rohr Formaldehyd abspaltet und in Phtalimid übergeht,



aber trotzdem kein bloſses Additionsprodukt von Formaldehyd an den Stickstoff des Phtalimids darstellt, sondern eine feste Kohlenstoff-Stickstoffbindung besitzt, da sonst die vorhin angeführte Darstellung aus Brommethylphtalimid nicht zu erklären wäre. Sachs bestätigte dies durch Reduktion der Methylolverbindung zum Methylphtalimid,

1) Ber. 31, 1225; 3230 (1898).

sowie durch Acetylierung[1]) derselben. Er versuchte dann das Oxymethylphtalimid aus den Komponenten herzustellen, was ihm beim Erwärmen von Phtalimid mit Formaldehydlösung von 40 % auch leicht gelang. Erwähnt sei hier auch das von Maselli aus Benzoylsulfinid und Formaldehyd dargestellte, dem Oxymethylphtalimid analoge Oxymethylbenzoylsulfinid[2])



(Methylolsaccharin)

Es zeigte sich, dafs das Imid in den angeführten Fällen mit Formaldehyd reagiert wie ein sekundäres Amin. Henry[3]) hatte nämlich gefunden, dafs sich diese mit Formaldehyd zu Verbindungen vom Typus

$$R_2NCH_2OH$$

vereinigen z. B.

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!NH + CH_2O \rightarrow \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!NCH_2OH$$

Jedoch besitzen diese Verbindungen einen unbeständigen Charakter, der sich darin äufsert, dafs sie leicht Formaldehyd abspalten. Einhorn versuchte nun diese Anlagerung von Formaldehyd an den Stickstoff auch auf die Säureamide zu übertragen. Nachdem verschiedene halogenhaltige Aldehyde, z. B. Chloral,[4]) Bromal, die befähigt sind, in der Hydratform zu reagieren, sich mit Säureamiden zu Verbindungen vom Typus

$$R—CHOHNH—COR$$

zu vereinigen vermögen, war wohl anzunehmen, dafs auch der aufserordentlich reaktionsfähige Formaldehyd, der ja auch in der Hydrat-

1) loc. cit.
2) C. Bl. 1900, II, 629. Gaz. chim. ital, XXX (II) 31.
3) Bull. soc. chim. 3, 13, 158.
4) Schiff, Ber. 10, 168; 1786.

form zu reagieren vermag, sich unter geeigneten Versuchsbedingungen mit den Säureamiden zu beständigen Methylolverbindungen werde vereinigen lassen. Hierbei waren zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen. Erstens konnte die intermediär gebildete Methylolverbindung sich mit einem zweiten Molekül Amid vereinigen zu einer Methylenbisverbindung und in zweiter Linie konnte das Säureamid nach der tautomeren Formel reagieren, wie

$$RCONH_2 \longleftrightarrow RCOHNH$$

z. B. die Alkalisalze nach der zweiten Formel gebaut zu sein scheinen. Es konnte also auch eine Verbindung vom Typus

$$RCOH{=}NCH_2OH$$

entstehen. Die Untersuchung der erhaltenen Reaktionsprodukte zeigte jedoch, daſs der Verlauf der Reaktion ein normaler ist, wenn man die Versuchsbedingungen richtig wählt. Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen gelang Einhorn[1]) und Bischkopf die Darstellung des Methylolbenzamids unter Anwendung alkalischer Kondensationsmittel, wie kohlensaurer oder ätzender Alkalien. Die Reaktion vollzieht sich in folgender Weise:

$$C_6H_5CONH_2 + CH_2O = C_6H_5CONHCH_2OH$$

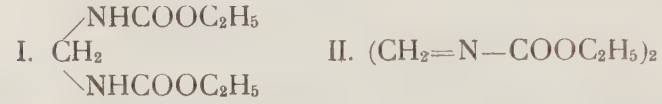
eine Bildung von Methylendibenzamid findet hierbei nicht statt. Es behauptet zwar Goldschmidt[2]) schon eine Dimethylolverbindung des Harnstoffes von der angeblichen Formel

$$\begin{matrix} & NHCH_2OH \\ CO & \\ & NHCH_2OH \end{matrix}$$

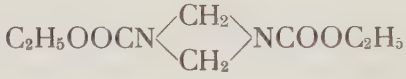
dargestellt zu haben dadurch, daſs er auf Harnstoff bei Gegenwart von Alkali Formaldehyd einwirken lieſs, aber nach neueren Untersuchungen von Einhorn[3]) und Hamburger scheint Goldschmidt

1) Ann. 343, 223 (1906).
2) D.R.P. Nr. 97164. Friedländer, Fortschr. d. Theerf. Bd. V, 721.
3) Privatmitteilung von Herrn Prof. Einhorn.

einen anderen Körper unter den Händen gehabt zu haben. Bischoff[1]) und Reinfeld liefsen Formaldehyd auf Urethan einwirken ohne ein einwandfreies Resultat zu erhalten. Conrad und Hock[2]) wiederholten den Versuch und es gelang ihnen zwei Körper zu isolieren, von denen der eine ein Methylenurethan I, der andere ein Anhydroformaldehydurethan II darstellte:



II jedenfalls von der Ringformel

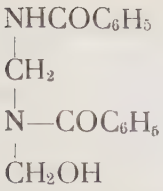


Läfst man auf Benzamid-Formaldehyd in schwach schwefelsaurer Lösung einwirken, so bildet sich bei einstündigem Erwärmen auf 30° Methylolbenzamid, erwärmt man höher, so entsteht Methylendibenzamid. Letzteres wird auch erhalten durch Erwärmen der Methylolverbindung in saurer Lösung.[3]) Als Pulvermacher[4]) auf Acetamid bzw. Benzamid Formaldehyd in salzsaurer Lösung einwirken liefs, gelangte er zu Methylenbisverbindungen folgender Formeln:

Hipparaffin.

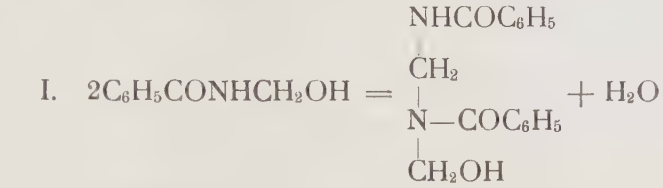
Einhorn hat beim Methylendibenzamid den Verlauf der Reaktion genau untersucht und kam dabei zu dem Resultate, dafs sie in zwei Phasen verläuft. Es gelang ihm, einen Körper der Formel

1) Ber. 36, 39 (1903).
2) Ber. 36, 2206 (1903).
3) D.R.P. Nr. 156398.
4) Ber. 25, 311 (1892).

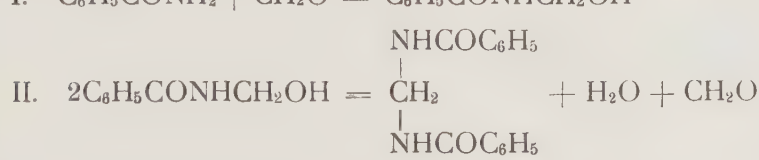


Methylolmethylendibenzamid

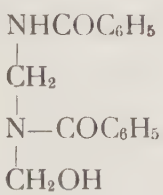
zu isolieren. Das Methylendibenzamid entsteht demnach folgendermafsen:



Knoevenagel[1]) erklärt gelegentlich der Besprechung der Kondensationsprodukte, die er aus Säureamiden und der Bisulfitverbindung des Formaldehyds erhielt, die Bildung des Methylendibenzamids aus Benzamid und Formaldehyd wie folgt:



Die Tatsache, dafs es Einhorn gelungen ist, den Körper



1) Ber. 37, 4098 (1904).

zu isolieren, spricht dafür, dafs die Reaktion, die Entstehung der Methylolverbindung eingerechnet, in drei Phasen verläuft.

Nachdem so die Versuchsbedingungen gefunden waren, wurden die Methylolverbindungen des Salicylamids, p-Toluylsäureamids, p-Oxybenzamids und mehrerer aliphatischer Säureamide und von Knoevenagel[1]) das Methylolanisamid ohne Schwierigkeiten dargestellt. Dieselben stellen ebenso wie das eingangs erwähnte Oxymethylphtalimid wirkliche Kondensationsprodukte dar, da sie aus Tollensscher Silberlösung erst nach einiger Zeit Silber abscheiden. Wäre Formaldehyd nur als Kristallformaldehyd angelagert, so würde die Abscheidung sofort eintreten. In einwandfreier Weise wurde für diese Annahme der Beweis erbracht, als es gelang, die Methylolverbindungen mit Beckmannscher Chromsäuremischung[2]) zu oxydieren. Man erhält dabei acylierte Amidoformaldehyde. So führten Einhorn[3]) und Szelinski die Oxydation des Methylolbenzamids zu Formylbenzamid

$$C_6H_5CONHCH_2OH + O = C_6H_5CONHC\begin{matrix}O\\H\end{matrix} + H_2O$$

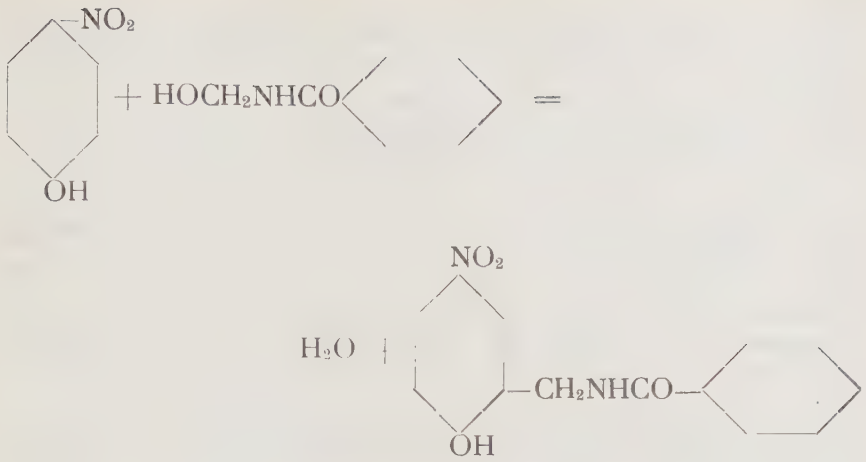
und Einhorn[4]) und Spröngerts die des symmetrischen Dimethyloldiäthylmalonamids zu symmetrischem Diformyldiäthylmalonamid aus.

$$\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\begin{matrix}CONHCH_2OH\\CONHCH_2OH\end{matrix} + 2O = \begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!C\!<\!\begin{matrix}CONHC\begin{matrix}O\\H\end{matrix}\\CONHC\begin{matrix}O\\H\end{matrix}\end{matrix} + 2H_2O$$

Einen weiteren Beweis für die Richtigkeit ihrer Auffassung erbrachten Einhorn[5]) und Szelinski durch Kondensation des Methylolbenzamids mit Phenolen zu Derviaten des Benzylamins z. B.

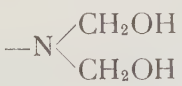
---

1) loc. cit.
2) Ann. 250, 325 (1898).
3) Ann. 343, 212 (1906).
4) Ann. 343, 273 (1906).
5) loc. cit.



Nitrooxybenzoylbenzylamin.

Nachdem die Untersuchungen über die erwähnten Methylolverbindungen abgeschlossen waren, wurde mir die Aufgabe zuteil, die analogen Verbindungen, mehrerer die Oxyphenylgruppe enthaltender Säureamide auf die Fähigkeit zu prüfen, Methylolverbindungen zu bilden. Es sind dies die Amide der Guajacol-, Thymol-, Eugenol- und Isoeugenolessigsäure. Das Studium dieser Verbindungen bot in pharmakologischer Hinsicht ein besonderes Interesse, weil man hoffen durfte, durch Kondensation derselben mit Basen und Darstellung der Salze der basischen Kondensationsprodukte zu wasserlöslichen Verbindungen zu gelangen, welche ebenso wie die ihnen zugrunde liegenden Phenole pharmakodynamische Wirkung zeigen würden. Die Methylolverbindungen der genannten Säureamide entstehen leicht nach der allgemeinen Methode aus Formaldehydlösung und Amid unter Zusatz von Alkali. Dabei zeigte sich jedoch, dafs bei einem Überschufs von Formaldehyd, und ein solcher war wegen der aufserordentlich schweren Löslichkeit der Amide in Wasser nötig, zuerst die Dimethylolverbindungen vom Typus



entstehen und dafs diese dann unter Abspaltung eines Moleküls Formaldehyd in die Monomethylolverbindungen übergehen. Bei Versuchen, die früher unternommen wurden, die Dimethylolverbin-

dungen der Säureamide darzustellen, waren positive Resultate nicht erhalten worden. Wohl hatten Einhorn[1]) und Szelinski, als sie auf Benzamid Formaldehyd bei Gegenwart von verdünnter Schwefelsäure bei 30° eine Stunde lang einwirken liefsen, ein Öl erhalten, welches leicht Formaldehyd abspaltete und in Äther löslich war. Dasselbe ging jedoch rasch in die Monomethylolverbindung über, die in Äther schwer löslich ist. Es ist wahrscheinlich, dafs das in Äther lösliche Produkt die Dimethylolverbindung war. Die von mir erhaltenen Dimethylolverbindungen waren fest und ebenso wie die Monoderivate in Äther schwer löslich. Bei dem Isoeugenolacetamid gelang die Darstellung der Monomethylolverbindung überhaupt nicht trotz vieler angestellter Versuche. Die Dimethylolverbindungen der anderen Säureamide sind derart unbeständig, dafs sie nach der Isolierung sofort als Rohprodukte analysiert werden mufsten. So leicht bei der Anwendung geeigneter Kondensationsmittel die Darstellung der Methylolverbindungen primärer Säureamide gelingt, so grofse Schwierigkeiten bereitet häufig die Darstellung der Methylolverbindungen substituierter Säureamide. Es gelang weder aus N-Monoäthylbenzamid[2]) — $C_6H_5CONHC_2H_5$ — noch aus dem N-Benzoylsalicylamid[3]) der Formel $C_6H_4\langle^{OH}_{CONHCO_6CH_5}$ eine Methylolverbindung zu gewinnen.

Während die anfangs erwähnten, von Henry durch Einwirkung von Formaldehyd auf sekundäre Amine dargestellten Methylolverbindungen äufserst unbeständig sind, nimmt die Beständigkeit mit Abnahme der Basicität des Stickstoffs stetig zu. So sind z. B. die N-Methylolverbindungen der Imide, der Phtalsäure und der o-Sulfobenzoësäure weit beständiger als die analogen Verbindungen der Säureamide. Dies zeigt sich in besonders auffallender Weise bei der Acetylierung. Sachs hatte aus dem Oxymethylphtalimid durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid, wie schon erwähnt, ein Acetylderivat erhalten. Die von mir bei dem Methyloleugenolacetamid in diesem Sinne angestellten Versuche mifslangen, da Formaldehyd abgespalten wurde.

Einhorn[4]) und Bischkopf versuchten das Benzoylderivat des Methylolbenzamids darzustellen, indem sie die Methylolverbin-

1) Ann. 343, 224 (1906).
2) Ann. 343, 218 (1906).
3) Schupp, Dissert. S.-S. 05.
4) Ann. 343, 225 (1906).

dung in 10prozentiger Kalilauge lösten und dann mit Benzoylchlorid durchschüttelten. Sie kamen jedoch zu folgender Verbindung:

$$2C_6H_5CONHCH_2OH = H_2O + \begin{array}{l} NHCOC_6H_5 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ N-COC_6H_5 \\ | \\ CH_2OH \end{array}$$

N-Methylolmethylendibenzamid.

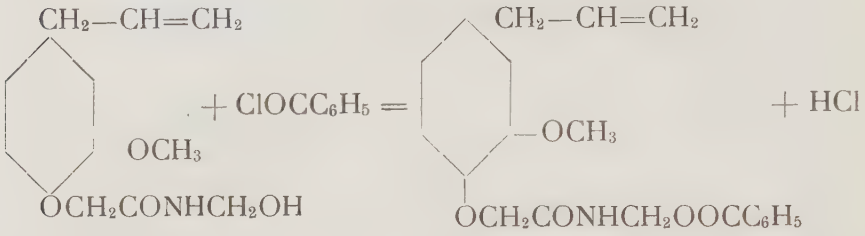
Es ist dies dieselbe Verbindung, die Einhorn[1]) und Szelinski erhielten, als sie Methylolbenzamid mit Formaldehyd und verdünnter Schwefelsäure einige Stunden auf 30° erwärmten. Einhorn[2]) und Schupp erhielten aus Benzoylchlorid und Methylolsalicylamid sowohl in wässerig alkalischer als auch in Pyridinlösung geringe Mengen eines Körpers, dessen Konstitution nicht sicher festgestellt werden konnte. Die genannten Autoren halten folgende Strukturformel für die wahrscheinliche:

$$\begin{array}{l} COC_6H_5 \\ | \\ N-COC_6H_4OH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ O \\ | \\ CH_2 \\ | \\ N-COC_6H_4OH \\ | \\ COC_6H_5 \end{array}$$

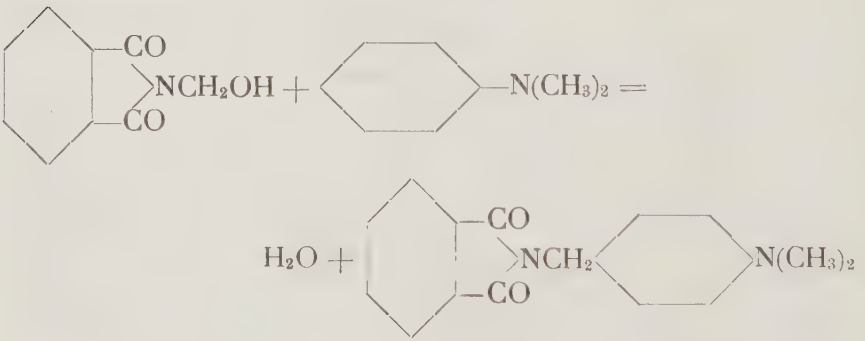
Anders verhalten sich in dieser Beziehung die Methylolverbindungen des Eugenol- und Isoeugenolacetamids. Bei ihnen gelang zum erstenmal die Benzoylierung. Läfst man nämlich auf N-Methyoleugenolacetamid in Pyridinlösung unter starker Kühlung Benzoyl-

1) loc. cit.
2) Ann. 343, 260 (1906).

chlorid einwirken, so erhält man N-Benzoylmethyloleugenolacetamid nach folgender Gleichung:



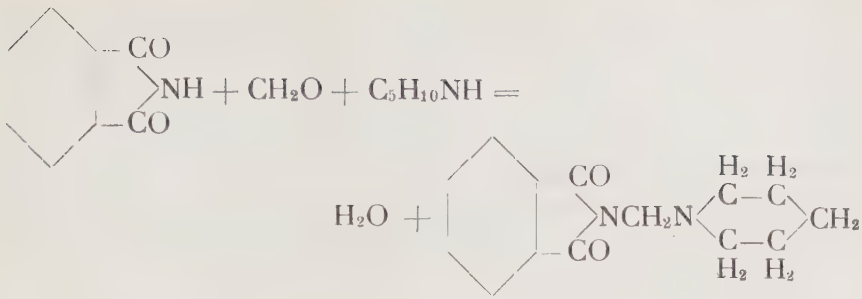
Interessant ist, dafs bei der Dimethylolverbindung des Isoeugenolacetamids, von dem, wie erwähnt, die Monomethylolverbindung nicht erhalten werden konnte, ein Molekül Formaldehyd abgespalten wird und das Benzoylderivat der Monomethylolverbindung entsteht. Die Hydroxylgruppe in den Methylolverbindungen zeichnet sich durch grofse Reaktionsfähigkeit aus. So kondensierte Tscherniac[1]) das bereits erwähnte Oxymethylphtalimid mit Phenolen und verschiedenen anderen aromatischen Verbindungen, z. B. mit Dimethylanilin



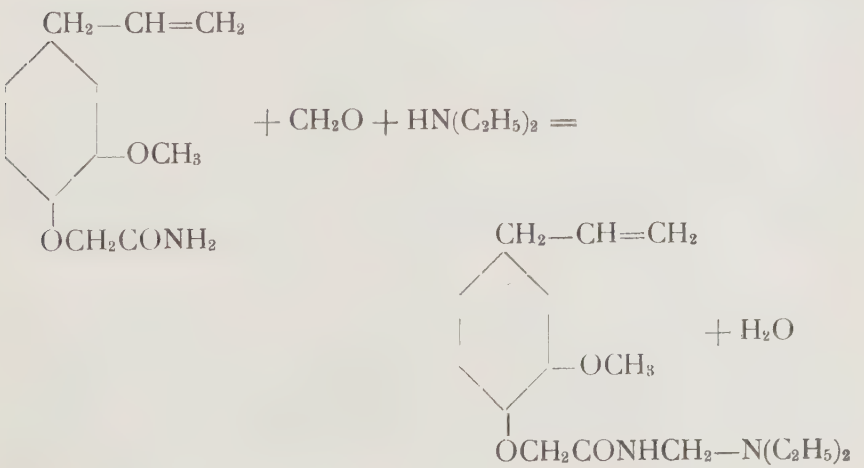
Bei der hydrolytischen Spaltung liefert das Kondensationsprodukt p-Dimethylamidobenzylamin.

Sachs[2]) hatte aus Phtalimid, Formaldehyd und Piperidin ein Phtalylpiperidylmethylendiamin dargestellt.

1) D.R.P. Nr. 134979 C. Bl. 02, II, 1084.
2) Ber. 31, 1225, 3230 (1898).

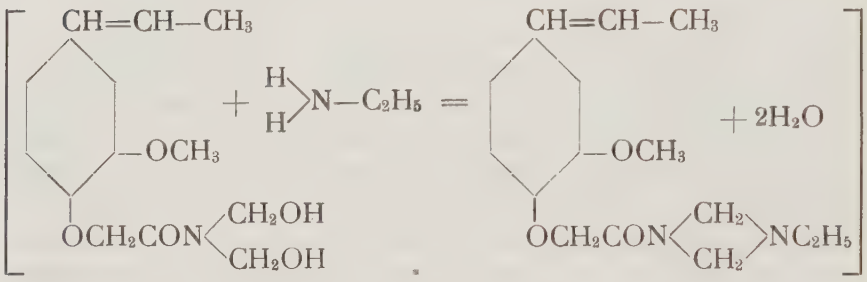


Diese Reaktion übertrug ich in der Absicht, durch Darstellung des salzsauren Salzes der zu erhaltenden basischen Verbindung zu einem wasserlöslichen Derivat des Eugenols zu gelangen, auf das Eugenolacetamid. Zu diesem Zweck liefs ich auf Eugenolacetamid, Formaldehyd und Piperidin einwirken. Dabei erhielt ich ein basisches Kondensationsprodukt, welches leicht Formaldehyd und Piperidin abspaltet, so dafs die Herstellung von Salzen mit ziemlichen Schwierigkeiten verbunden war. Die Darstellung derselben war jedoch von besonderem Interesse, weil man von ihnen anästhesierende Wirkung erwarten durfte. Die physiologische Untersuchung[1]) des salzsauren Salzes bestätigte in der Tat die Vermutung. Die analoge Verbindung des Isoeugenolacetamids ist etwas beständiger; im übrigen gilt von ihr das vorhin Erwähnte. Die entsprechenden Kondensationsprodukte mit Diäthylamin wurden ebenfalls erhalten,

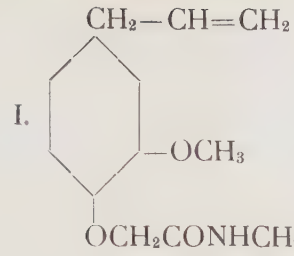


1) Privatmitteilung von Herrn Prof. Einhorn.

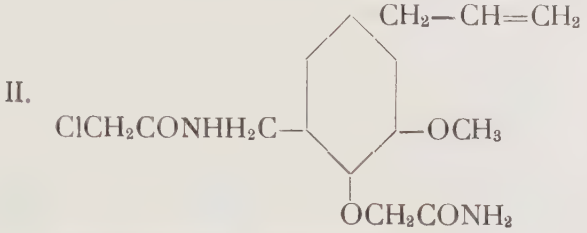
doch gelang es nicht, mit den Halogenwasserstoffsäuren, Weinsäure und Zitronensäure Salze herzustellen. Bei den dahin zielenden Versuchen entstanden Schmieren. Eugenolacetamid, Formaldehyd und Lysidin reagierten nicht miteinander; ebensowenig Eugenolacetamid, Formaldehyd und Tetrahydrochinaldin. Ebenso erfolglos blieben die Versuche, das Dimethylolisoeugenolacetamid mit Monoäthylamin zu kondensieren und zu einem Derivat des hypothetischen Cyclodimethylendiamins von folgender Formel zu gelangen:



Die Tatsache, dafs die Kondensationsprodukte des Methyloleugenol- und Isoeugenolacetamids mit Basen stark anästhesierende Eigenschaften besitzen, veranlafsten mich, von meinem ursprünglichen Programm auch die Methylolverbindungen des Guajacol- und Thymolacetamids einer näheren Untersuchung zu unterziehen, abzugehen und die Untersuchung in erster Richtung fortzusetzen. Zunächst galt es, die Reizwirkung der Verbindungen zu beseitigen. Es war nicht ausgeschlossen, dafs sich dies durch Einführung des Dialkylglycylrestes werde erreichen lassen. Zu diesem Zweck suchte ich Diäthylglycocollamid mit Methyloleugenolacetamid zu kondensieren, jedoch ohne Erfolg, obgleich die Versuchsbedingungen in der mannigfachsten Art abgeändert wurden. Um zu der gewünschten Verbindung zu gelangen, schlug ich deshalb einen anderen Weg ein. Ich brachte Eugenolacetamid mit Methylolchloracetamid in Reaktion und setzte das Reaktionsprodukt mit Diäthylamin um. Die Einwirkung des Methylolchloracetamid auf Eugenolacetamid scheint jedoch nicht in der erwarteten durch Formel I, sondern in der durch Formel II ausgedrückten Weise vor sich gegangen zu sein.



Symmetrisches N-Eugenolacetyl-n-chloracetylmethylendiamin.



Chloracetylaminomethyleugenolacetamid.

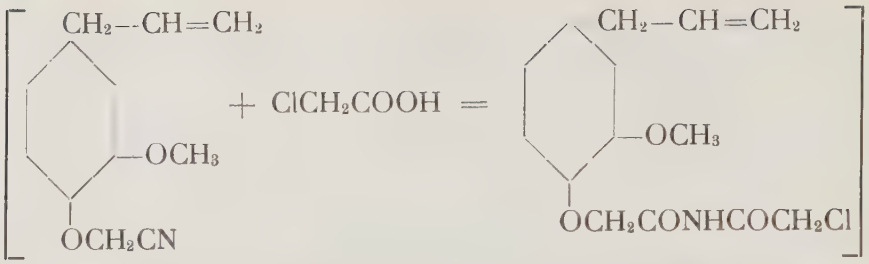
Für Formel II spricht die Leichtigkeit, mit der die Verbindung eine Methylolverbindung liefert; letzteres läfst auf das Vorhandensein einer Säureamidgruppe schliefsen. Da es nicht möglich war, auf diese Weise zu der gesuchten Verbindung zu gelangen, suchte ich Eugenolacetamid zu chloracetylieren und durch Kondensation des Chloracetylderivates mit Diäthylamin zu einer ähnlichen Verbindung zu kommen. Aber ebenso erfolglos wie die Versuche ein Acetylderivat darzustellen, blieben diejenigen das Eugenolacetamid mit Chloracetylchlorid oder Chloressigsäureanhydrid zu chloracetylieren. Das Amid verharzte in beiden Fällen. Ich schlug deshalb einen anderen Weg ein, um mein Ziel zu erreichen.

Gautier[1]) und später König[2]) beschäftigten sich mit der Einwirkung von organischen Säuren auf Nitrile. Als letzterer auf Monochloracetonitril Monochloressigsäure einwirken liefs, erhielt er Chloracetylchloracetamid nach folgender Gleichung:

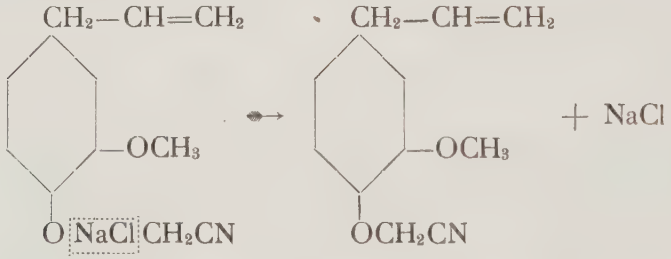
$$ClCH_2CN + ClCH_2COOH = ClCH_2CONHCOCH_2Cl$$

In gleicher Weise hoffte ich durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf Eugenolacetonitril zu dem Chloracetylderivat des Eugenolacetamids zu gelangen:

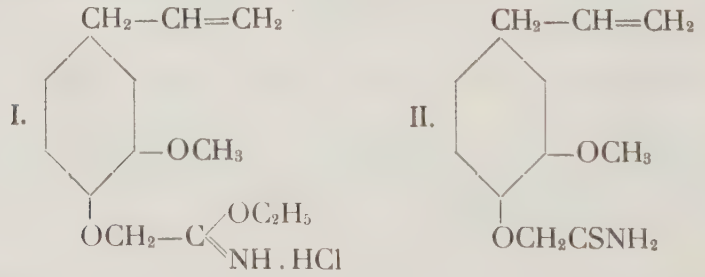
1) Compt. rend. 67, 1255; Ann. 150, 187.
2) Journ. pr. Chem. 69, 1—39.



Obgleich bei der Einwirkung der Monochloressigsäure auf das Nitril die Bedingungen in der mannigfachsten Art abgeändert wurden, blieben die Versuche ohne Erfolg. Entweder trat gar keine Reaktion ein oder die Säure zerstörte das Nitril und es entstanden schwarze Schmieren. Das zu obigen Versuchen benützte Eugenolacetonitril wollte ich aus dem Amid durch Destillation mit Phosphorpentoxyd darstellen, erhielt jedoch eine schwarze, kohlige Masse. Deshalb stellte ich mir durch Destillation von Monochloracetamid[1]) mit Phosphorsäureanhydrid Monochloracetonitril her und setzte dieses mit Eugenolnatrium um:

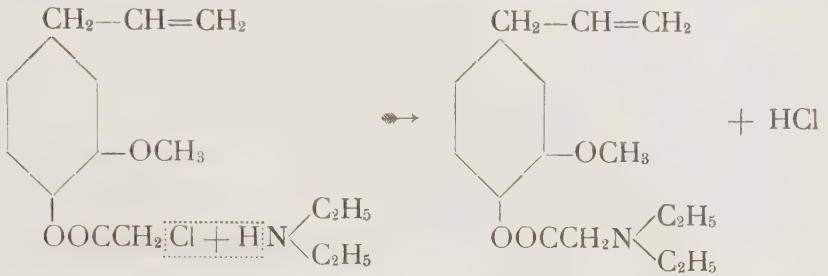


Aus dem Eugenolacetonitril gewann ich durch Einwirkung von Salzsäure in absolut alkoholischer Lösung das salzsaure Salz des Imidoäthers (I) und durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff das Eugenolthiacetamid (II).

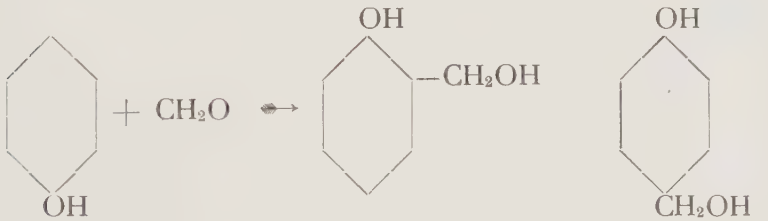


1) Ann. 229. 167. Journ. pr. Chem. 69, 11.

Nachdem die Chloracetylierung des Eugenolacetamids nicht auszuführen war, machte ich mich daran, das Eugenol selbst zu chloracetylieren. Es zeigte sich, dafs bei längerem Kochen von Eugenol mit Chloressigsäureanhydrid das Chloracetyleugenol in vorzüglicher Ausbeute entsteht. Dasselbe reagierte mit Diäthylamin und es bildete sich der Eugenolester der Diäthylaminoessigsäure nach folgender Formel:



Das salzsaure Salz desselben ist leicht in Wasser löslich, zeigt schwach anästhesierende Wirkung ohne zu reizen. Lederer[1]) und etwas später Manasse[2]) hatten gefunden, das Phenol und Formaldehyd bei Gegenwart von Alkali reagierten unter Bildung eines Gemisches von o- und p-Oxybenzylalkohol

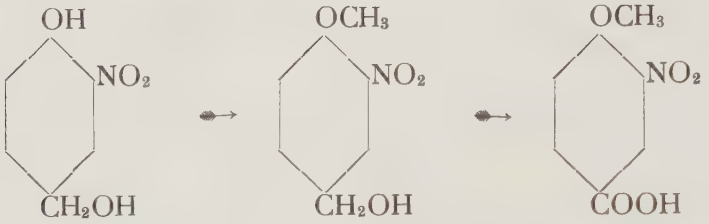


Saligenin p-Oxybenzylalkohol.

In saurer Lösung versagt die Reaktion wegen der Veränderlichkeit der entstehenden Benzylalkohole. Läfst man auf negativ substituierte Phenole Formaldehyd einwirken, so kann man in saurer Lösung arbeiten. Störmer und Behn[3]) erhielten aus o-Nitrophenol in saurer Lösung den Nitrooxybenzylalkohol, welcher gegen Salz-

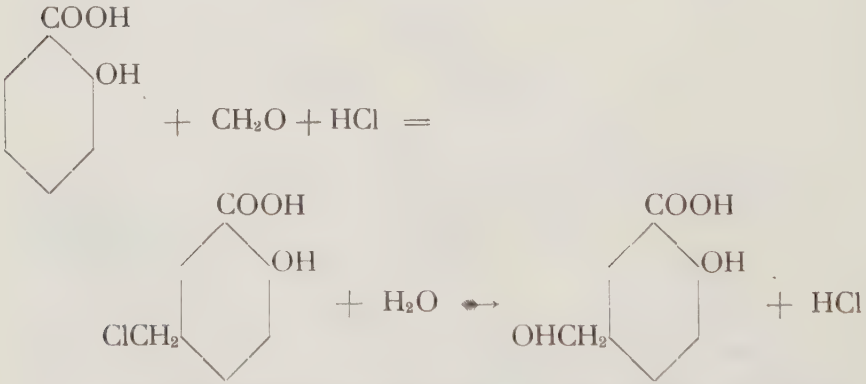
1) Journ. pr. Chem. 50, 223 (1894).
2) Ber. 27, 2409 (1894); Ber. 35, 3844 (1902).
3) Ber. 34, 2455 (1901).

säure infolge der Wirkung der Nitrogruppe viel weniger empfindlich ist als der einfache Phenolalkohol. Sie erhielten so den Benzylalkohol des Orthonitrophenols, welcher die Gruppe CH_2OH in Para-Stellung zum Hydroxyl hat. Den Konstitutionsbeweis lieferten die genannten Autoren, indem sie den Alkohol methylierten und dann mit Permanganat in die bereits bekannte m-Nitroanissäure überführten.



m-Nitroanissäure.

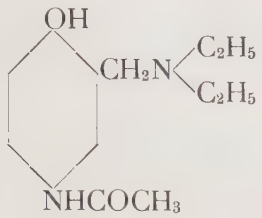
Aufserdem erhielt Eichengrün[1]) aus Salicylsäure, Formaldehyd und Salzsäure die p-Oxymethylsalicylsäure. Er glaubt den Vorgang der Reaktion so erklären zu können, dafs aus Salicylsäure, Formaldehyd und Salzsäure intermediär ein Chlormethylderivat entsteht und dieses dann mit Wasser in die entsprechende Alkoholsäure und Salzsäure zerfalle.



Kocht man einzelne Phenole[2]), z. B. p-Acetamidophenol, o-Oxychinolin mit Formaldehyd und sekundärem Amin, längere Zeit unter Rückflufs, so entstehen Produkte, welche in Säuren und Alkalien

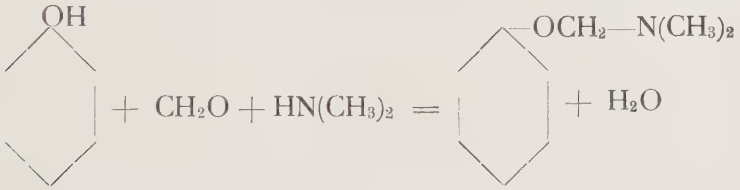
1) C. Bl. 1902, II, 844.
2) D.R.P. Nr. 92309. Friedl., Fortschr. d. Teerfabr. Bd. IV, pag. 103.

löslich sind; so entsteht aus p-Acetamidophenol, Formaldehyd und Diäthylamin folgende Verbindung:

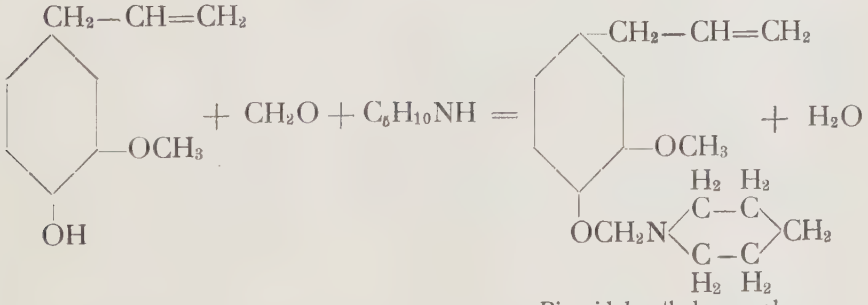


Die Löslichkeit in Alkali beweist, dafs dieselbe ein freies Hydroxyl, die in Säuren, dafs sie eine basische Gruppe besitzt.

Andere[1]) wieder liefern nicht die erwähnten Benzylaminderivate, sondern die resultierenden Produkte sind als Methyläther des Phenols zu betrachten, bei denen ein Wasserstoffatom der Methylgruppe durch den Dialkylaminorest ersetzt sind, z. B.



Dafs die Umsetzung tatsächlich im Sinne dieser Gleichung verlaufen ist, beweist die Unlöslichkeit des Reaktionsproduktes in Alkali und die basischen Eigenschaften desselben. In analoger Weise entstand, als ich Eugenol mit Formaldehyd und Piperidin in absolut alkoholischer Lösung unter Rückfluſs kochte, eine Verbindung, in der die Hydroxylgruppe des Phenols nicht mehr vorhanden war, da sich die Substanz in Alkali nicht löste.



Piperidylmethyleugenol.

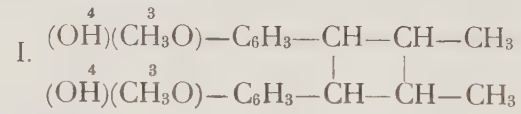
1) D.R.P. Nr. 89979. Friedl., Fortschr. d. Teerfabr. Bd. IV, pag. 98.

Die Base wurde sofort in das salzsaure Salz übergeführt. Dasselbe ist in Wasser leicht löslich, besitzt anästhesierende Eigenschaften, kann jedoch wegen der stark reizenden Wirkung medizinisch keine Verwendung finden.

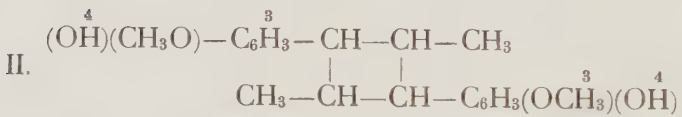
Von einem im Kern substituierten Produkte konnten selbst Spuren nicht nachgewiesen werden.

Nachdem die Dimethylolverbindung des Isoeugenolacetamids dargestellt war, machte ich mich daran, auch die Methylolverbindung des Diisoeugenoldiacetamids zu untersuchen.

Tiemann[1]) hatte aus Isoeugenol und Acetylchlorid und Verseifen des dabei erhaltenen Diacetylderivates das Diisoeugenol von folgender Formel erhalten:



oder

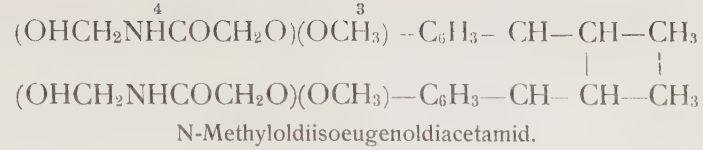


Bei Versuchen auf dieselbe Weise das Diisoeugenol zu gewinnen, erhielt ich äufserst schlechte Ausbeuten. Ich arbeitete deshalb nach einer etwas abgeänderten Patentvorschrift[1]) von Dr. von Heyden, Radebeul-Dresden, und erhielt dabei das Diisoeugenol mit einer Ausbeute von ca. 80% der Theorie. Aus dem Natriumsalz des so erhaltenen Polyisoeugenols und Chloracetamid wurde durch Umsetzung Diisoeugenoldiacetamid als ein in den gebräuchlichen Lösungsmitteln aufserordentlich schwer löslicher Körper erhalten. Aus diesem und Formaldehyd in alkalischer Lösung stellte ich die entsprechende Methylolverbindung dar, die aber nur je ein Molekül Formaldehyd an jedem Stickstoff hat, während das Isoeugenolacetamid eine Dimethylolverbindung liefert.

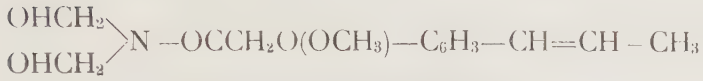
---

1) Ber. 24, 2875.

2) D.R.P. Nr. 70274. Friedl., Fortschr. d. Teerfabr. Bd. III, 869.



N-Methyloldiisoeugenoldiacetamid.

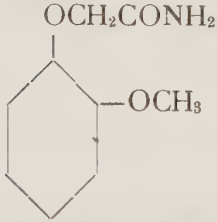


N-Dimethylolisoeugenolacetamid.

Die Kondensation des N-Methyloldiisoeugenoldiacetamid mit sekundären Basen mifslang.

Praktischer Teil.

Guajacolacetamid.

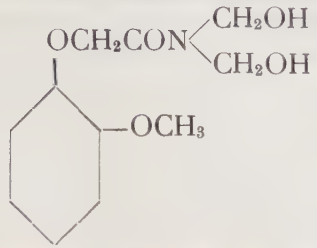


Auwers und Haymann[1]) hatten durch Einwirkung von konzentriertem wässerigem Ammoniak auf den Äthylester der Guajacolessigsäure das Guajacolacetamid dargestellt und als Schmelzpunkt desselben 138° angegeben. Ich stellte das Amid nach folgender Vorschrift dar:

5,0 g Guajacol werden in absolutem Alkohol gelöst, eine absolutalkoholische Lösung von 2,2 g Kaliumhydroxyd und aufserdem 3,7 g Chloracetamid hinzugegeben. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluſs wird von ausgeschiedenem Chlorkalium abfiltriert und das Filtrat im Wasserbad eingeengt. Beim Erkalten scheidet sich das Amid in Nadeln aus. Es wird zur Entfernung von unverändertem Guajacol mit verdünnter Natronlauge und, um letztere zu entfernen, mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute beträgt 73% der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol schmilzt das Guajacolacetamid zwischen 138—139°. Es ist leicht löslich in Aceton und heifsem Alkohol, schwer in kaltem Alkohol, Äther und Benzol, sehr schwer in Wasser und Gasolin.

1) Ber. 27, 2804 (1894).

N-Dimethylolguajacolacetamid.



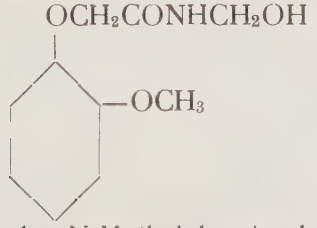
1,0 g Guajacolacetamid fügt man zu einer Lösung von 0,1 g Kaliumcarbonat in wenig Wasser. Hierzu wird soviel Formaldehydlösung von 40% tropfenweise zugegeben, dafs beim Erwärmen eine klare Lösung entsteht. Ein Überschufs von Formaldehyd ist zu vermeiden, da die Dimethylolverbindung sehr leicht darin löslich ist und deshalb bei Gegenwart von überschüssigem Formaldehyd nicht mehr auskristallisiert. Hat man die richtige Menge Formaldehyd hinzugegeben, so erstarrt das Ganze beim Erkalten zu einem Kristallbrei, der abgesaugt und zur Entfernung von anhaftendem Kaliumcarbonat mit Wasser gewaschen wird. Man trocknet zwischen Filtrierpapier und nachfolgend auf Ton und analysiert sofort. Ausbeute: 90% der Theorie. Die Dimethylolverbindung schmilzt zwischen 68—73°; sie sintert von 50° an zusammen. Die Verbindung ist leicht löslich in Aceton, Chloroform, Sprit, schwer in Äther und Benzol, nicht in Wasser und Gasolin. Sowohl beim Umkristallisieren als auch beim Liegen an der Luft verliert sie ein Molekül Formaldehyd und geht in die Monomethylolverbindung über.

Analyse: 0,2024 gaben 0,4073 CO_2, 0,1108 H_2O.

Für $C_{11}H_{15}NO_5$:

	Ber.	Gef.
C	54,77	54,88
H	6,22	6,08

N-Methylolguajacolacetamid.



Zur Darstellung des N-Methylolguajacolacetamids kristallisiert man die Dimethylolverbindung mehrmals aus Benzol um, wobei sie

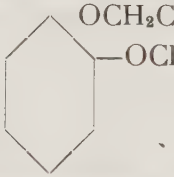
ein Molekül Formaldehyd verliert und in die Monomethylolverbindung übergeht. Die Ausbeute beträgt 83% der Theorie, berechnet auf das Amid. N-Methylolguajacolacetamid löst sich leicht in Aceton und Chloroform, schwer in Äther und Benzol, nicht in Wasser und Gasolin.

0,1877 gaben 0,3920 CO_2, 0,1042 H_2O.
0,2227 gaben 13,8 ccm N, 21° 717 mm.

Für $C_{10}H_{13}NO_4$:

	Ber.	Gef.
C	56,87	56,95
H	6,16	6,16
N	6,63	6,64

Guajacolacetdiäthylaminomethylamid.



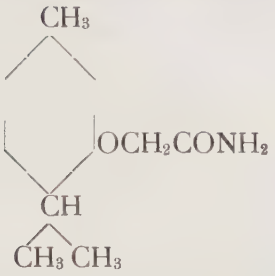
5,0 g Guajacolacetamid wurden in Alkohol gelöst, 2,5 g Formaldehydlösung von 40% und 2,0 g Diäthylamin hinzugegeben. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluſs wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Nachdem von unangegriffenem Amid abfiltriert worden war, wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht. Es schied sich ein Öl aus, das nach einiger Zeit fest wurde. Schmelzpunkt: Nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton 36—37°. Mit Ausnahme von Wasser und Gasolin ist die Substanz in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich. Salze derselben konnten nicht zum Kristallisieren gebracht werden.

0,1284 gaben 0,2808 CO_2, 0,0965 H_2O.
I. 0,1600 gaben 13,8 ccm N, 13° 724 mm.
II. 0,1544 gaben 13,3 ccm N, 14° 726 mm.

Für $C_{14}H_{22}O_3N_2 . H_2O$:

	Ber.	Gef.	
C	59,15	59,64	
H	8,45	8,34	
N	9,85	I. 9,70	II. 9,67

Thymolacetamid.



Spica[1]) erwähnt, dafs er bei der Einwirkung von konzentriertem wässerigem Ammoniak auf Thymolessigsäureäthylester das Thymolacetamid erhalten habe, es aber aus Mangel an Substanz nicht habe analysieren können. Den Schmelzpunkt gibt er zu 96—97° an. Ich stellte das Amid auf folgende Weise dar: 30,0 g Thymol löst man in absolutem Alkohol, fügt hierzu eine Auflösung von 11,2 g Ätzkali in absolutem Alkohol und dann noch 18,7 Chloracetamid. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluſs wird vom abgeschiedenen Chlorkalium abfiltriert und ein Teil des Alkohols abdestilliert. Beim Erkalten scheiden sich lange, dünne, biegsame Nadeln ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol den von Spica angegebenen Schmelzpunkt 96—97° zeigen. Die Ausbeute betrug 70% der Theorie. Aus dem schmierigen Rückstand konnte ich noch einige Gramme des Amids dadurch gewinnen, dafs ich mit verdünnter Natronlauge die schmierigen Anteile entfernte. Thymolacetamid ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich, ausgenommen sind Wasser und Gasolin.

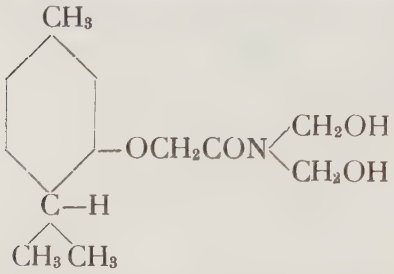
0,1245 gaben 0,3184 CO_2, 0,0945 H_2O.
0,1605 gaben 9,5 ccm N, 15° 729 mm.

Für $C_{12}H_{17}NO_2$:

	Ber.	Gef.
C	69,56	69,73
H	8,21	8,43
N	6,76	6,65

1) Gaz. chim. ital. X, 345.

N-Dimethylolthymolacetamid.



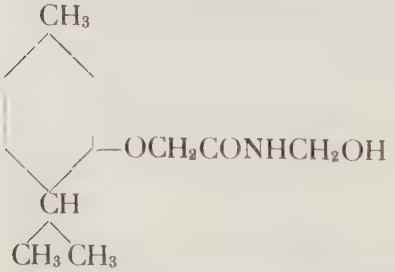
5,0 g Thymolacetamid werden zu einer Lösung von 0,5 g Kaliumcarbonat in wenig Wasser gegeben. Man setzt nun einen Überschufs von Formaldehydlösung von 40% hinzu und erwärmt solange bis Lösung eingetreten ist. Beim Erkalten erstarrt die Masse zu einem Kristallbrei, der abgesaugt und zur Entfernung von anhaftendem Kaliumcarbonat mit Wasser gewaschen wird. Hierauf trocknet man zwischen Filtrierpapier und dann auf Ton und analysiert sofort. Die Substanz schmilzt zwischen 114—119°. Sie spaltet äufserst leicht Formaldehyd ab, sowohl beim Lösen als auch beim Liegen an der Luft. Dimethylolthymolacetamid löst sich leicht in Chloroform, schwer in Aceton, sehr schwer in Äther und Benzol, nicht in Wasser oder Gasolin.

0,1729 gaben 0,4050 CO_2, 0,1259 H_2O.

Für $C_{14}H_{21}NO_4$:

	Ber.	Gef.
C	62,92	63,88
H	7,86	8,09
N	5,24	5,83

N-Methylolthymolacetamid.



Zur Darstellung des N-Methylolthymolacetamids wird die Dimethylolverbindung mehrmals aus Aceton umkristallisiert, wobei

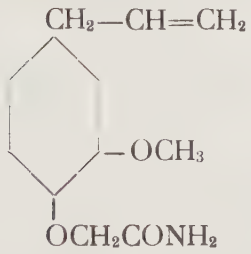
sie ein Molekül Formaldehyd verliert und in die Monomethylolverbindung übergeht. Die Ausbeute beträgt 90 % der Theorie bezogen auf das Amid. Der Körper schmilzt bei 125—127°. Er ist ziemlich leicht in Chloroform löslich, schwer in Aceton, Benzol und Äther, nicht in Wasser und Gasolin.

0,2281 gaben 0,5734 CO_2, 0,1714 H_2O.
0,2258 gaben 12 ccm N, 14° 727 mm.

Für $C_{13}H_{19}NO_3$:

	Ber.	Gef.
C	65,82	65,67
H	8,01	7,99
N	5,90	5,98

Eugenolacetamid.



Die Farbwerke[1]) Meister, Lucius und Brüning in Höchst am Main und später Clauser[2]) hatten durch Einwirkung von konzentriertem wässerigem Ammoniak auf den Äthyl- bzw. Methylester der Eugenolessigsäure das Eugenolacetamid dargestellt und als Schmelzpunkt desselben 110° angegeben. Ich stellte das Amid her durch Umsetzung von Eugenolkalium (6,0 g) = 5,0 Eugenol + 1,7 Kaliumhydroxyd mit Chloracetamid (2,8 g) nach der bei Guajacolacetamid genau beschriebenen Methode und erhielt es mit einer Ausbeute von 69 % der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol schmolz es bei 112°. Eugenolacetamid löst sich leicht in Alkohol, Chloroform, Benzol und Aceton, sehr schwer in Äther und Wasser, nicht in Gasolin.

---

1) D. R. P. Nr. 65393. Friedl., Fortschr. d. Teerf. Bd. III, 866.
2) W. M. 1901, 123.

Pikrat des Eugenolacetamids.

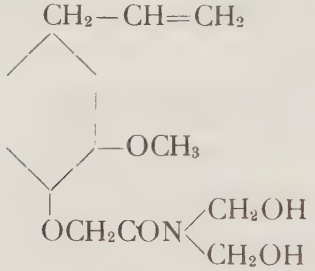
1,0 g Eugenolacetamid löst man in der nötigen Menge absolutem Alkohol und setzt 1,0 Pikrinsäure, ebenfalls in absolutem Alkohol gelöst zu. Beim Verdunsten des Lösungsmittels im Vacuum scheidet sich das Pikrat in goldgelben Blättchen vom Schmelzpunkt 99—102° ab.

0,1072 gaben 12 ccm N, 17° 727 mm.

Für $C_{18}H_{18}N_4O_{10}$:

	Ber.	Gef.
N	12,44	12,43

N-Dimethyloleugenolacetamid.



5,0 g Eugenolacetamid werden in eine Lösung von 0,5 kohlensaurem Kali in wenig Wasser eingetragen und unter schwachem Erwärmen soviel 40prozentige Formaldehydlösung hinzugegeben, dafs eben Lösung eintritt. Beim Erkalten erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem Kristallbrei. Derselbe wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, zwischen Filtrierpapier und nachfolgend auf Ton getrocknet und sofort analysiert. Schmelzpunkt: 51—57°. Die Dimethylolverbindung ist leicht löslich in Chloroform, Aceton, schwer in Alkohol und Benzol, nicht in Äther, Gasolin oder Wasser. Sie kommt nicht unverändert wieder aus dem Lösungsmittel heraus, sondern verliert dabei Formaldehyd, eine Eigenschaft, die sie mit den analogen Verbindungen des Guajacol- und Thymolacetamids teilt.

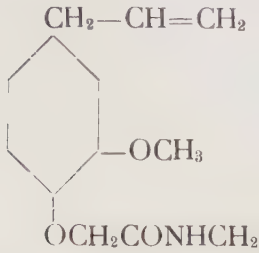
0,1350 gaben 0,2979 CO_2, 0,0830 H_2O.

0,1352 gaben 6,7 ccm N, 24° 727 mm.

Für $C_{14}H_{19}NO_5$:

	Ber.	Gef.
C	59,78	60,17
H	6,76	6,82
N	4,98	5,30

N-Methyloleugenolacetamid.



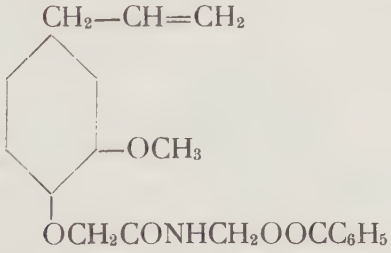
Die nach der angegebenen Vorschrift erhaltene Dimethylolverbindung wird mehrmals aus Benzol umkristallisiert, wobei sie ein Molekül Formaldehyd verliert und in die Monomethylolverbindung übergeht. Die Ausbeute beträgt 90% der Theorie, berechnet auf das Amid. Schmelzpunkt: 79—80°. Methyloleugenolacetamid kristallisiert in Nadeln und ist leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwer in Alkohol, Benzol, nicht in Äther, Wasser oder Gasolin.

0,1790 gaben 0,4088 CO_2, 0,1124 H_2O.
0,2505 gaben 12,8 ccm N, 21° 722 mm.

Für $C_{13}H_{17}NO_4$:

	Ber.	Gef.
C	62,15	62,23
H	6,77	6,97
N	5,57	5,51

Benzoyl-N-methyloleugenolacetamid.



0,5 g N-Methyloleugenolacetamid werden in 3,0 g trockenem Pyridin gelöst und unter sorgfältiger Kühlung 0,28 (1 Mol.) Benzoyl-

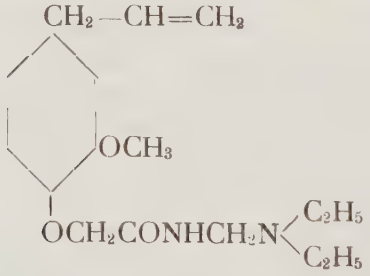
chlorid hinzugefügt. Nach 16stündigem Stehen verdünnt man mit Wasser. Es scheiden sich Öltropfen ab, die nach längerer Zeit fest werden. Aus Alkohol umkristallisiert bildet das Benzoylderivat kleine Nädelchen vom Schmelzpunkt 80°. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 54% der Theorie. Es ist leicht löslich in Äther, Aceton, Alkohol, Chloroform, sehr schwer dagegen in Wasser und Gasolin.

0,1404 gaben 0,3483 CO_2, 0,0800 H_2O.
0,1875 gaben 7 ccm N, 16° 722 mm.

Für $C_{20}H_{21}NO_5$:

	Ber.	Gef.
C	67,60	67,65
H	5,91	6,32
N	3,94	4,13

Eugenolacetdiäthylaminomethylamid.



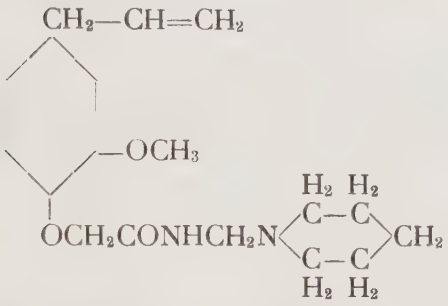
5,0 g Eugenolacetamid werden in 96prozentigem Alkohol gelöst, 2,0 g Formaldehydlösung von 40% und 5,6 g Diäthylamin zugefügt. Hierauf kocht man zwei Stunden unter Rückfluſs, destilliert den Alkohol ab und säuert nach Zusatz von Wasser unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure an. Dann filtriert man von etwa vorhandenem unverändertem Eugenolacetamid ab und versetzt mit Kaliumcarbonat im Überschuſs. Die Base scheidet sich sofort kristallinisch ab. Ausbeute: 83% der Theorie. In den meisten Lösungsmitteln ist sie leicht löslich, sehr schwer in Wasser und Gasolin. Wegen ihrer groſsen Zersetzlichkeit konnte die Base nicht umkristallisiert werden. Die Darstellung von Salzen miſslang aus demselben Grunde.

0,2508 gaben 0,5754 CO_2, 0,1959 H_2O.

Für $C_{17}H_{26}N_2O_3 . H_2O$:

	Ber.	Gef.
C	62,96	62,55
H	8,64	8,67
N	8,64	8,44

Eugenolacetpiperidylmethylamid.



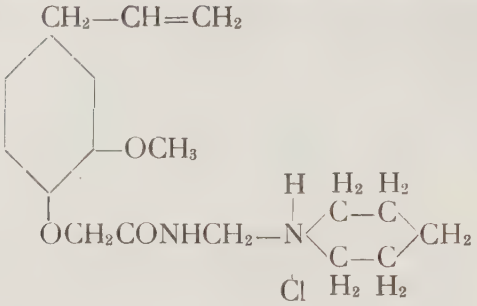
5,0 g Eugenolacetamid, 2,0 g Piperidin und 2,0 g Formaldehydlösung von 40% werden in alkoholischer Lösung eine bis zwei Stunden unter Rückfluſs gekocht. Alsdann wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand, ein gelbes Öl, mit Wasser versetzt und unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Man filtriert nun von unverändertem Amid ab, macht mit kohlensaurem Kali alkalisch und äthert aus. Die Base geht in den Äther; man trocknet die ätherische Lösung und destilliert dann das Lösungsmittel ab. Die Base bleibt als Öl zurück, das nur schwierig zum Kristallisieren zu bringen ist. Schmelzpunkt: 48—52°. In den gebräuchlichen Lösungsmitteln ist die Substanz leicht löslich, mit Ausnahme von Wasser und Gasolin, in denen sie sich nur wenig löst.

0,2249 gaben 0,5566 CO_2, 0,1606 H_2O.
0,2253 gaben 17,4 ccm N, 14° 714 mm.

Für $C_{18}H_{26}N_2O_3$:

	Ber.	Gef.
C	67,92	67,49
H	8,17	7,93
N	8,80	8,52

Salzsaures Eugenolacetpiperidylmethylamid.



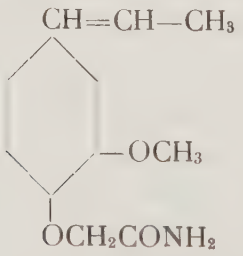
Die Base wird in wenig salzsäurehaltigem Wasser gelöst und das Lösungsmittel im Vacuum abgesaugt. Das Salz bildet Nädelchen, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 133—134° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Wasser und Chloroform, schwerer in Aceton und Alkohol, nicht in Äther und Ligroin. Beim Kochen in wässeriger Lösung zersetzt sich die Verbindung.

0,1120 gaben 0,045 AgCl.

Für $C_{18}H_{26}N_2O_3 . HCl$:

	Ber.	Gef.
Cl	10,01	9,93

Isoeugenolacetamid.



Denozza[1]) beschreibt die Darstellung des Isoeugenolacetamids aus Isoeugenolessigsäuremethylester und konzentriertem wässerigem Ammoniak und gibt als Schmelzpunkt 213° an. Einhorn[2]) und Bischkopf erhielten das Amid, indem sie Isoeugenolnatrium mit Chloressigsäureäthylester umsetzten und auf den erhaltenen Isoeugenol-

1) Gaz. chim. ital. 23, I, 556.

2) Privatmitteilung von Herrn Prof. Einhorn.

essigsäureäthylester konzentriertes wässeriges Ammoniak einwirken liefsen. Als Schmelzpunkt geben die genannten Autoren 150 151° an. Ich gelangte zu demselben durch Umsetzung von Isoeugenolkalium (6,0 g) = 5,0 Isoeugenol + 1,7 Kaliumhydroxyd mit Chloracetamid (2,8 g) nach der bei Guajacolacetamid genau beschriebenen Methode. Die Ausbeute betrug 61% der Theorie. Isoeugenolacetamid bildet, durch Umkristallisieren aus absolutem Alkohol gereinigt, Nädelchen, die bei 154° schmelzen und in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich sind.

Pikrat des Isoeugenolacetamid.

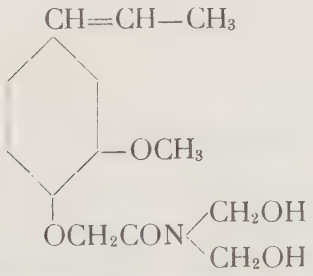
Dasselbe wurde dargestellt durch Zusammenbringen molekularer Mengen der Komponenten in absolut alkoholischer Lösung. Aus Aceton umkristallisiert, schmilzt es bei 142—143°. Interessant ist der Unterschied zwischen der Farbe des Pikrates des Eugenolacetamids und der Farbe des, abgesehen von der Lage der Doppelbindung, gleichkonstituierten Pikrates des Isoeugenolacetamids. Jenes bildet goldgelbe Blättchen, dieses tiefrote Prismen.

0,2172 gaben 22,8 ccm N, 17° 724 mm.

Für $C_{18}H_{18}O_{10}N_4 . 2H_2O$:

	Ber.	Gef.
N	11,52	11,61

N-Dimethylolisoeugenolacetamid.



Zur Darstellung von Dimethylolisoeugenolacetamid wurden 5,0 g Amid zu einer Lösung von 0,5 g Kaliumcarbonat in 6,0 g Wasser hinzugefügt und Formaldehyd von 40% langsam zugegeben bis beim Erwärmen Lösung eintrat, was nach kurzer Zeit der Fall war. Nach längerem Stehen erstarrte das Reaktionsgemisch zu einem Kristallbrei, der abgesaugt und zur Entfernung von anhaftender Pottasche

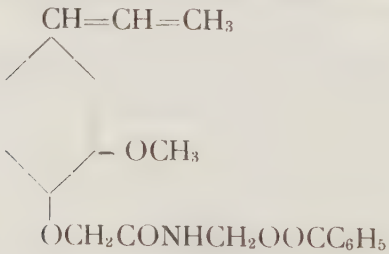
mit Wasser gewaschen wurde. Nach dem Trocknen und Umkristallisieren aus Benzol schmolz der Körper bei 107°. Ausbeute fast quantitativ. Die Dimethylolverbindung kristallisiert in Nadeln, die in Wasser, Äther und Gasolin so gut wie unlöslich sind, sich in Alkohol, Benzol und Aceton schwer lösen; relativ leicht löst sie sich in Chloroform. Im Gegensatz zum Eugenolacetamid läfst sich vom Isoeugenolacetamid nur die Dimethylolverbindung darstellen. Bei Versuchen aus ihr durch Erhitzen im Ölbad Formaldehyd abzuspalten und so zur Monomethylolverbindung zu gelangen, wurde stets das Amid erhalten.

I. 0,1824 gaben 0,3998 CO_2, 0,1138 H_2O.
II. 0,1878 gaben 0,4100 CO_2, 0,1164 H_2O.
I. 0,1879 gaben 8,5 ccm N, 22° 721 mm.
II. 0,1504 gaben 6,8 ccm N, 22° 721 mm.

Für $C_{14}H_{19}NO_5$:

	Ber.	Gef.
C	59,78	I. 59,75 II. 59,53
H	6,76	I. 6,92 II. 6,88
N	4,98	I. 4,85 II. 4,85

Benzoyl-N-methylolisoeugenolacetamid.



1,0 g Dimethylolisoeugenolacetamid löst man ungefähr in der vierfachen Menge gut getrockneten Pyridins und gibt dann unter starkem Kühlen 0,6 g (2 Mol.) Benzoylchlorid hinzu. Nach 20-stündigem Stehen gieſst man in Wasser. Es scheiden sich Öltropfen aus, die nach einiger Zeit fest werden. Ausbeute ungefähr 60% der Theorie. Man kristallisiert am besten zuerst aus einem Gemenge von 3 Teilen Aceton und 1 Teil Benzol und dann aus Sprit um. So gereinigt bildet das Benzoylderivat Blättchen vom Schmelzpunkt 110—111°. Dasselbe ist leicht löslich in Aceton, Essigäther, heifsem

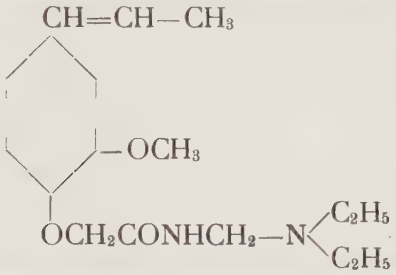
Sprit, schwer in Äther, Benzol und kaltem Sprit, nicht in Gasolin und Wasser. Die Analyse ergab, dafs 1 Molekül Formaldehyd abgespalten und das Benzoylderivat der Monomethylolverbindung gebildet wird.

0,1210 gaben 0,2988 CO_2, 0,0632 H_2O.
0,1514 gaben 5,7 ccm N, 18° 721 mm.

Für $C_{20}H_{21}NO_5$:

	Ber.	Gef.
C	67,60	67,34
H	5,91	5,80
N	3,94	4,12

Isoeugenolacetdiäthylaminomethylamid.



2,0 g Dimethylolisoeugenolacetamid werden in absolutem Alkohol gelöst, 1,0 g (2 Mol.) Diäthylamin zugefügt und drei Stunden unter Rückfluſs gekocht. Hierauf wird der Alkohol abdestilliert und mit Wasser verdünnt, wobei sich die Base als Öl abscheidet. Unter Kühlung säuert man nun mit verdünnter Salzsäure an, filtriert etwa sich ausscheidentes Isoeugenolacetamid ab und übersättigt mit Pottasche. Die Base fällt wiederum als Öl aus, das bald fest wird. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton bildet dieselbe Nädelchen, die bei 75—76° schmelzen und in den gewöhnlichen Solventien, ausgenommen Wasser und Gasolin, leicht löslich sind. Aus dem Resultat der Analyse geht hervor, dafs die Dimethylolverbindung ein Molekül Formaldehyd abspaltet und dafs ein Derivat der Monomethylolverbindung entsteht. Dieses wiederum verliert leicht Formaldehyd und Diäthylamin und geht in das Amid über. Versuche mineralsaure Salze der Base darzustellen, mifslangen, dagegen gelang es, das Pikrat derselben zu isolieren, während dies bei der analogen Verbindung des Eugenolacetamids nicht möglich war.

Analyse der Base:

0,1396 gaben 0,3405 CO_2, 0,1105 H_2O.
0,1403 gaben 11,8 ccm N, 16° 717 mm.

Für $C_{17}H_{26}NO_3$:

	Ber.	Gef.
C	66,66	66,47
H	8,49	8,78
N	9,15	9,24

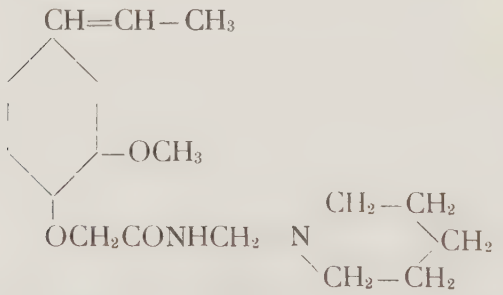
Pikrat der Base: 0,5 g Base wurde in absolutem Alkohol gelöst und 0,3 g Pikrinsäure, ebenfalls in absolutem Alkohol gelöst, hinzugefügt. Es schied sich sofort ein rotes Öl ab, das sehr bald fest wurde unter Bildung gelber Nadeln. Dieselben schmolzen nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 134°.

0,0833 gaben 10 ccm N, 15° 721 mm.

Für $C_{17}H_{26}N_2O_3 . C_6H_3O_7N_3$:

	Ber.	Gef.
N	13,54	13,32

Isoeugenolacetpiperidylmethylamid.



5,0 g (1 Mol.) Dimethylolisoeugenolacetamid und 3,0 g (2 Mol.) Piperidin wurden in absolut alkoholischer Lösung 1 bis 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert. Nach dem Filtrieren wurde mit kohlensaurem Kali übersättigt. Die Base schied sich als Öl ab. Die wässerige Flüssigkeit wurde abgegossen und das Öl, nach mehrmaligem Waschen mit Wasser durch Animpfen mit dem analogen Kondensationsprodukt mit Diäthylamin zum Kristallisieren gebracht.

Die Ausbeute betrug 63% der Theorie. Mit Ausnahme von Wasser und Gasolin ist die Base in allen Lösungsmitteln leicht löslich. Sie wurde, da sie aus Lösungen nur als Öl herauskommt, als Rohprodukt analysiert. Schmelzpunkt 58—61 °.

0,1262 gaben 0,3182 CO_2, 0,0866 H_2O.
0,1494 gaben 11,6 ccm N, 16° 717 mm.

Für $C_{18}H_{26}N_2O_3$:

	Ber.	Gef.
C	67,92	68,76
H	8,17	7,62
N	8,80	8,53

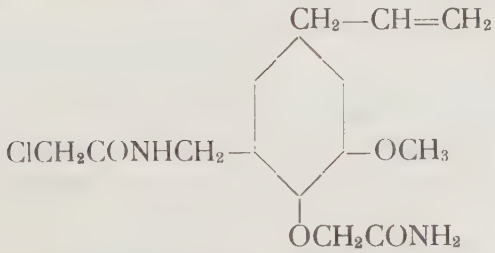
Zur Darstellung des salzsauren Salzes wurde die Base in möglichst wenig salzsäurehaltigem Wasser gelöst und das Lösungsmittel im Vacuum abgesaugt. Das Salz bildet weifse Blättchen vom Schmelzpunkt 164—166°. Es ist leicht löslich in Wasser, Chloroform, schwer in Alkohol und Aceton, nicht in Äther und Gasolin. Kocht man die wässerige Lösung des Salzes, so tritt erst nach ½—1 Minute Zersetzung ein.

0,1076 gaben 0,2412 CO_2, 0,0748 H_2O.
0,1849 gaben 0,0760 AgCl.

Für $C_{18}H_{26}N_2O_3 . HCl$:

	Ber.	Gef.
C	60,93	61,13
H	7,61	7,72
Cl	10,01	10,16

Chloracetylaminomethyleugenolacetamid.



10,0 g Eugenolacetamid werden in gesättigter Eisessigsalzsäure gelöst und 5,5 g Methylolchloracetamid hinzugefügt. Nach ungefähr 24stündigem Stehen gieſst man auf Eis, wobei sich das Reaktions-

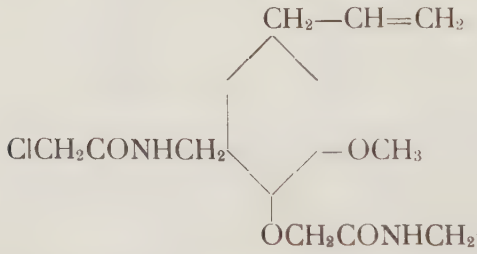
produkt in weifsen Flocken abscheidet. Dieselben werden auf einer Nutsche abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Methylalkohol umkristallisiert. So gereinigt bildet die Verbindung ein mikrokristallinisches, weifses Pulver vom Schmelzpunkt 164—165°. Ausbeute ungefähr 80% der Theorie. Für die angegebene Formel spricht der Umstand, dafs die Verbindung spielend leicht eine Methylolverbindung bildet, was nach den bis jetzt gemachten Erfahrungen nicht der Fall wäre, wenn der Rest $ClCH_2CONHCH_2$ in die Amidogruppe eingetreten wäre. Das Chloracetylaminomethyleugenolacetamid ist in den gewöhnlichen Lösungsmitteln schwer löslich, ziemlich leicht löst es sich in der Wärme in Methylalkohol.

0,1592 gaben 0,3234 CO_2, 0,0860 H_2O.
0,2044 gaben 0,0918 AgCl.

Für $C_{15}H_{19}N_2O_4Cl$:

	Ber.	Gef.
C	55,19	55,40
H	5,81	5,99
Cl	10,87	11,11

N-Methylolverbindung des Chloracetylaminomethyleugenolacetamid.



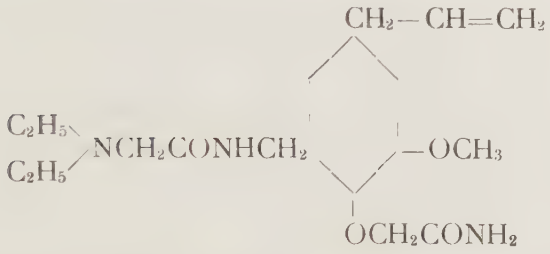
1,0 g Chloracetylaminomethyleugenolacetamid wurde zu einer Lösung von 0,1 g Kaliumcarbonat in wenig Wasser hinzugefügt, dann Formaldehydlösung von 40% unter Erwärmen zugetropft bis eben Lösung eintrat. Nach einiger Zeit schied sich die Methylolverbindung ab, die nach dem Waschen mit Wasser und darauffolgendem Trocknen aus Methylalkohol umkristallisiert wurde. Sie bildet büschelförmige Nadeln vom Schmelzpunkt 137°. In Methylalkohol ist die Verbindung kalt schwer, heifs leicht löslich.

0,1380 gaben 0,2732 CO_2, 0,0758 H_2O.
0,1591 gaben 11,2 ccm N, 13° 725 mm.

Für $C_{16}H_{21}N_2O_5Cl$:

	Ber.	Gef.
C	53,85	53,98
H	5,89	6,10
N	7,85	7,93

Diäthylglycylaminomethyleugenolacetamid.



1,0 g Chloracetylaminomethyleugenolacetamid wird mit 1,0 g Diäthylamin in absolut alkoholischer Lösung 1 bis 2 Stunden unter Rückfluſs gekocht. Hierauf wird der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Man säuert nun unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure an, wobei vollkommen klare Lösung eintritt, fällt die Base mit kohlensaurem Kali und filtriert dieselbe ab. Sie löst sich leicht in Alkohol, Chloroform und Aceton, schwer in Äther, nicht in Wasser und Gasolin. Aus Essigäther, in dem sie in der Kälte schwer, in der Wärme leicht löslich ist, umkristallisiert, bildet sie Nädelchen vom Schmelzpunkt 109—111°. Mineralsaure Salze der Base darzustellen gelang nicht, dagegen konnte das Pikrat isoliert werden. Dasselbe wurde erhalten durch Zusammenbringen molekularer Mengen der Komponenten in absolut alkoholischer Lösung und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Aceton zwischen 156—158°.

Analyse der Base:

0,1109 gaben 0,2555 CO_2, 0,0796 H_2O.
I. 0,1178 gaben 12 ccm N, 12° 720 mm.
II. 0,0968 gaben 10,4 ccm N, 17° 716 mm.

Für $C_{19}H_{29}N_3O_4$:

	Ber.	Gef.	
C	62,80	62,82	
H	7,98	7,97	
N	11,57	I. 11,73	II. 11,44

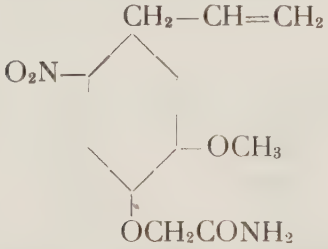
Stickstoffbestimmung des Pikrates:

0,1207 gaben 15,2 ccm N, 13° 727 mm.

Für $C_{19}H_{29}N_3O_4 . C_6H_3N_3O_7$:

	Ber.	Gef.
N	14,19	14,21

Nitroeugenolacetamid.



3,0 g Eugenolacetamid werden in Eisessig gelöst, ungefähr 3,0 g Harnstoff zugegeben und die Lösung in einer Kältemischung abgekühlt. Dazu wird eine erkaltete Mischung von 2,0 konzentrierter Salpetersäure und 10,0 g konzentrierter Schwefelsäure allmählich unter sorgfältiger Kühlung hinzugefügt. Die Flüssigkeit färbt sich rot. Nach ¼stündigem Stehen gießt man in ungefähr ½ Liter Eiswasser. Die Nitroverbindung scheidet sich in gelben Flocken ab. Ausbeute 3,7 g = 94% der Theorie. Sie wird aus Aceton umkristallisiert und bildet so ein mikrokristallinisches, gelbes Pulver vom Schmelzpunkt 154°. Nitroeugenolacetamid ist in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich, ziemlich leicht löst es sich in Chloroform, gar nicht in Wasser.

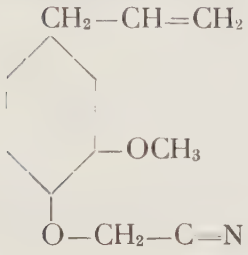
0,1948 gaben 0,3888 CO_2, 0,0920 H_2O.

0,1740 gaben 16,9 ccm N, 22° 723 mm.

Für $C_{12}H_{14}N_2O_5$:

	Ber.	Gef.
C	54,13	54,43
H	5,26	5,24
N	10,52	10,45

Eugenolacetonitril.



0,7 g Natrium werden ungefähr in der zehnfachen Menge absoluten Alkohols gelöst und hierzu 5,0 g Eugenol gegeben. Hierauf werden 2,3 g Chloracetonitril — dargestellt durch Destillation[1]) von Chloracetamid mit Phosphorpentoxyd — hinzugefügt und ½ Stunde am Rückflufskühler gekocht. Alsdann filtriert man vom ausgeschiedenen Kochsalz ab, dunstet das Filtrat ein und unterwirft den braungefärbten, dünnflüssigen Rückstand der Destillation im Vacuum. Das Eugenolacetonitril geht bei 12 mm Druck zwischen 171—172° (Ölbad 210—220°) als farb- und fast geruchlose Flüssigkeit über. Die Ausbeute beträgt 75% der Theorie. Bei längerem Erwärmen des Nitriles mit konzentrierter Salzsäure im Wasserbad wird es zu Eugenolessigsäure vom Schmelzpunkt 81° verseift. Nach zweitägigem Stehen mit ätherischer Salzsäure war es in Eugenolacetamid übergegangen. Die Reduktion zum Amin gelang weder mit Natrium und Alkohol noch auf elektrolytischem Weg; statt des erwarteten Amins wurde Eugenol erhalten. Die Reduktion in saurer Lösung konnte wegen Mangel an Substanz nicht versucht werden.

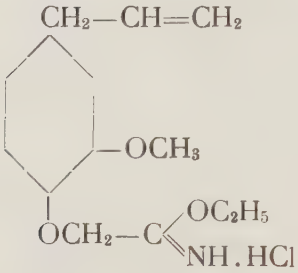
0,2109 gaben 0,5515 CO_2, 0,1222 H_2O.
0,1826 gaben 11,5 ccm N, 20° 720 mm.

Für $C_{12}H_{13}NO_2$:

	Ber.	Gef.
C	70,93	71,31
H	6,40	6,40
N	6,89	6,81

1) Journ. pr. Chem. 69, 11.

Salzsaurer Eugenolacetimidoäthyläther.



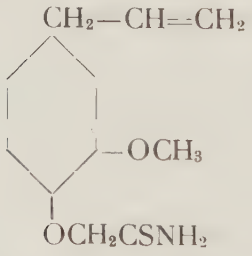
5,0 g Eugenolacetonitril werden mit 1,1 g vollkommen wasserfreiem Alkohol und dem gleichen Volumen trockenem Äther gemischt und unter völligem Ausschluſs von Feuchtigkeit und unter Kühlung 0,9 g trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Nach 48stündigem Stehen ist die Flüssigkeit zum gröſsten Teil erstarrt. Auf Zusatz von trockenem Äther wird auch der Rest noch fest. Man wäscht nun mit Äther, bringt auf Ton und trocknet im Exsiccator. Da die Verbindung sehr empfindlich gegen Feuchtigkeit ist, wurde sie nicht umkristallisiert. Sie bildet Blättchen vom Schmelzpunkt 89—90 °.

0,2149 gaben 0,1093 AgCl.

Für $C_{14}H_{19}NO_3 . HCl$:

	Ber.	Gef.
Cl	12,43	12,57

Eugenolthiacetamid.



2,0 g Eugenolacetonitril löst man in 6,0 g absolutem Alkohol, fügt 6,0 g alkoholisches Ammoniak hinzu und sättigt mit Schwefelwasserstoff. Das Thiamid scheidet sich sofort aus. Es kristallisiert in weifsen, bitter schmeckenden Blättchen, die nach dem Umlösen in Methylalkohol bei 99 ° schmelzen. Dasselbe ist leicht löslich in

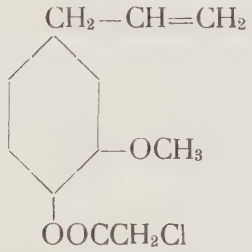
Chloroform, Aceton, Spiritus und Benzol, schwer in Methylalkohol, sehr schwer in Äther und Wasser.

0,3239 gaben 0,3231 $BaSO_4$.

Für $C_{12}H_{15}NO_2S$:

	Ber.	Gef.
S	13,50	13,67

Chloracetyleugenol.



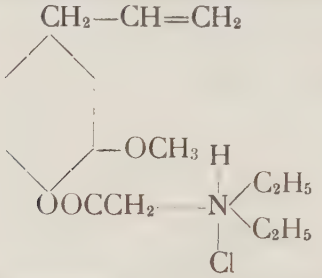
50,0 g Eugenol werden mit 100,0 g Chloressigsäureanhydrid ungefähr 10 Stunden lang im Ölbad auf 110 ° erhitzt. Hierauf gießt man auf Eis, wobei sofort eine feste, kristallinische Masse entsteht. Dieselbe wird zuerst mit Wasser, dann mit sehr verdünnter Natronlauge gewaschen; letzteres um unverändertes Eugenol zu entfernen. Alsdann nimmt man in Äther auf, destilliert das Lösungsmittel ab und unterwirft den Rückstand der Destillation im Vacuum. Chloracetyleugenol siedet unter 13 mm Druck bei 179 ° (Ölbad 215—220 °). Ausbeute 81 % der Theorie. Nach einigen Tagen erstarrte die Flüssigkeit zu teils haselnußgroßen, würfelförmigen Kristallen, die unter Körpertemperatur schmelzen und geringes Lichtbrechungsvermögen besitzen.

0,2652 gaben 0,1602 AgCl.

Für $C_{12}H_{13}O_3Cl$:

	Ber.	Gef.
Cl	14,76	14,94

Salzsaures Diäthylaminoäthyleugenol.



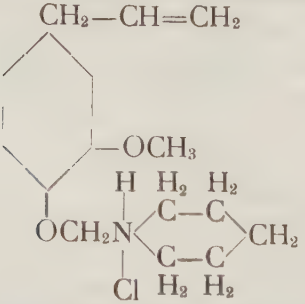
20,0 g Chloracetyleugenol und 12,0 g Diäthylamin werden unter guter Kühlung gemischt und einige Stunden in Eis stehen gelassen. Ein Teil des Reaktionsgemisches erstarrt; man versetzt nun mit Wasser und unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure und äthert aus, um unverändertes Chloracetyleugenol zu entfernen. Die wässerig salzsaure Lösung wird in Eis mit kohlensaurem Kali versetzt, ausgesalzen und dann ausgeäthert. Hierauf wäscht man mit Wasser, trocknet mit entwässertem Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Der Rückstand wird unter guter Kühlung mit ätherischer Salzsäure versetzt, wobei das Ganze fest wird. Man kristallisiert das Salz aus Essigäther um. Die Ausbeute beträgt 77% der Theorie. Schmelzpunkt: 74—76° (unscharf). Es ist leicht löslich in Wasser, Methylalkohol, Aceton und Chloroform, schwer in Äthylalkohol und Essigäther, nicht in Äther.

0,2286 gaben 0,1059 AgCl.

Für $C_{16}H_{23}O_3 . HCl$:

	Ber.	Gef.
Cl	11,33	11,42

Salzsaures Piperidylmethyleugenol.



5,0 g Eugenol werden in absolutem Alkohol gelöst, 3,0 g Formaldehydlösung von 40% und 2,6 g Piperidin hinzugegeben und acht

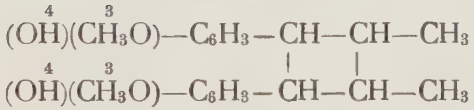
Stunden unter Rückfluſs gekocht. Dann wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Natronlauge behandelt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung trocknet man mit entwässertem Natriumsulfat und destilliert hierauf das Lösungsmittel ab. Als Rückstand hinterbleibt ein gelbes Öl, das auf Zusatz von ätherischer Salzsäure sofort fest wird. Zur Reinigung löst man das salzsaure Salz in Aceton und setzt Gasolin bis zur bleibenden Trübung zu, worauf es in Blättchen vom Schmelzpunkt 153—154° ausfällt. Das Salz ist sehr leicht löslich in Wasser und Chloroform, leicht in Alkohol und heiſsem Aceton, nicht in Äther. Es zeigt anästhesierende Wirkung, reizt jedoch stark.

0,1010 gaben 0,2390 CO_2, 0,0742 H_2O.
0,0771 gaben 0,0378 AgCl.

Für $C_{16}H_{23}O_2N$. HCl:

	Ber.	Gef.
C	64,53	64,53
H	8,06	8,15
Cl	11,93	12,12

Diisoeugenol.

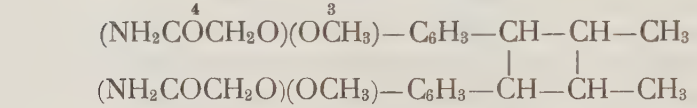


Tiemann[1]) hat das Diisoeugenol, wie schon erwähnt, durch Verseifen des Diacetylderivates erhalten. Da ich nach dieser Methode nur sehr schlechte Ausbeuten erhielt, arbeitete ich nach einer abgeänderten Patentvorschrift der Firma Heyden[2]), Radebeul, wie folgt: Isoeugenol wird mit verdünnter Salzsäure von 18% ungefähr zwei Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dasselbe geht dabei unter Festwerden in Diisoeugenol über. Man gieſst jetzt die Salzsäure ab, gibt zu der festen Masse 96prozentigen Alkohol und soviel Wasser,

1) Ber. 24, 2875.
2) D.R.P. Nr. 70274.

dafs beim Sieden die Lösung eben noch klar bleibt. Dann wird filtriert. Beim Erkalten kristallisiert das Diisoeugenol in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 180–181°. Ausbeute: 81% der Theorie. Es zeigt die von Tiemann angegebenen Eigenschaften.

Diisoeugenoldiacetamid.



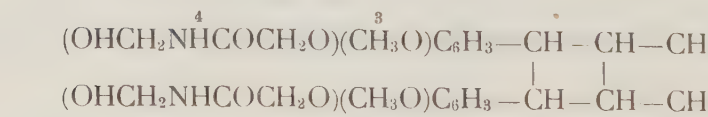
0,14 g Natrium wurden in absolutem Alkohol gelöst, hierzu 1,0 g Diisoeugenol, 1,5 g Chloracetamid und 0,6 g Jodnatrium hinzugegeben und ungefähr 18 Stunden am Rückflufskühler gekocht. Alsdann wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen und aus absolutem Alkohol umkristallisiert oder besser in Eisessig gelöst und durch Verdünnen mit Wasser gefällt. Die Verbindung ist in den gebräuchlichen Solventien aufserordentlich schwer löslich. Sie kommt aus Lösungen gallertartig heraus und wird erst nach längerer Zeit kristallinisch. Schmelzpunkt: 215—217°.

0,1837 gaben 0,4382 CO_2, 0,1142 H_2O.
0,1828 gaben 10,4 ccm N, 16° 709 mm.

Für $C_{24}H_{30}N_2O_6$:

	Ber.	Gef.
C	65,15	65,05
H	6,81	6,90
N	6,33	6,18

N-Dimethyloldiisoeugenoldiacetamid.



1,0 g Diisoeugenoldiacetamid wurde zu einer Lösung von 0,1 g Kaliumcarbonat in wenig Wasser hinzugegeben. Hierauf wurde

soviel Formaldehydlösung von 40% hinzugefügt, bis beim Erwärmen Lösung eintrat. Nach einiger Zeit erstarrte die Flüssigkeit zu einer Gallerte, die beim Behandeln mit absolutem Alkohol kristallinisch wurde. Aus letzterem umkristallisiert bildet die Verbindung ein mikrokristallinisches, weifses Pulver, das bei 147° schmilzt. Es ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich, in Äther und Wasser ist es unlöslich.

0,1297 gaben 0,2950 CO_2, 0,0802 H_2O.
0,1390 gaben 7,3 ccm N, 21° 706 mm.

Für $C_{26}H_{34}N_2O_8$:

	Ber.	Gef.
C	62,15	62,02
H	6,77	6,87
N	5,57	5,54

Curriculum vitae.

Verfasser der vorliegenden Arbeit wurde am 5. Juni 1878 zu Lambrecht in der Rheinpfalz als Sohn des Apothekenbesitzers Hermann Conrad geboren. Er besuchte die Gymnasien zu Neustadt a. H. und Landau i. Pfalz. Nach erlangter Berechtigung zum einjährig-freiwilligen Militärdienst widmete er sich der Pharmazie. Dem Studium derselben oblag er an der Universität München, wo er im Mai 1902 sein pharmazeutisches Staatsexamen bestand. Nachdem Verfasser vom 1. Oktober 1902 bis 1. Oktober 1903 seiner Dienstpflicht als einjährig-freiwilliger Militärapotheker genügt hatte, arbeitete er in dem Laboratorium des Geheimen Rates Prof. Dr. Ritter von Baeyer, wo er nach bestandenem Verbandsexamen und nach Ablegung der Ergänzungsprüfung auch die vorliegende wissenschaftliche Arbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Einhorn in der organischen Abteilung des Laboratoriums ausführte.